

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1949

N°

THÈSE 255

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

PAR

Paule PANTHIER DESCOLA

Née le 6 Novembre 1920, à Paris (16^e)

Présentée et soutenue publiquement le

-1 AVR 1949

Etude expérimentale
de la Poliomyélite
sur le Rongeur

Président : M. le Professeur LELONG

J. PEYRONNET & Cie, ÉDITEURS

33, Rue Vivienne, PARIS-2^e

1949

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : *Panthier Descola*

Prénoms : *Paule*

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre :

1

PANTHIER DESCOLA (Paule). —
Etude expérimentale de la Polio-
myélite sur le Rongeur. — *Paris*,
J. Peyronnet et Cie, Editeurs, 1949,
in-8°, 48 pages.

(Th. méd. (Et.), *Paris, 1949*,
N°).

2

PANTHIER DESCOLA (Paule). —
Etude expérimentale de la Polio-
myélite sur le Rongeur. — *Paris*,
J. Peyronnet et Cie, Editeurs, 1949,
in-8°, 48 pages.

(Th. méd. (Et.), *Paris, 1949*,
N°).

3

PANTHIER DESCOLA (Paule). —
Etude expérimentale de la Polio-
myélite sur le Rongeur. — *Paris*,
J. Peyronnet et Cie, Editeurs, 1949,
in-8°, 48 pages.

(Th. méd. (Et.), *Paris, 1949*,
N°).

4

PANTHIER DESCOLA (Paule). —
Etude expérimentale de la Polio-
myélite sur le Rongeur. — *Paris*,
J. Peyronnet et Cie, Editeurs, 1949,
in-8°, 48 pages.

(Th. méd. (Et.), *Paris, 1949*,
N°).

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1949

N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

PAR
Paule PANTHIER DESCOLA

Née le 6 Novembre 1920, à Paris (16^e)

Présentée et soutenue publiquement le

**Etude expérimentale
de la Poliomyélite
sur le Rongeur**

Président : M. le Professeur LELONG

J. PEYRONNET & Cie, ÉDITEURS
33, Rue Vivienne, PARIS-2°

1949



DOYENS HONORAIRES :

MM. BALTHAZARD, BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBERTIN, BALTHAZARD, BASSET, BAUDOUIN, BRINDEAU, E. BRUMPT, CARNOT, CHEVASSU, CHIRAY, CLERC, DELBET, GUILLAIN, HARTMANN, HEITZ-BOYER, LAIGNEL-LAVASTINE, LAUBRY, LEMIERRE, LHERMITTE, LOEPER, MARION, MATHIEU, MULON, OMBREDANNE, ROUVIERE, SANNIE, SEBILEAU, SEZARY, TANON.

DOYEN	Léon BINET
	<i>Membre de l'Institut</i>
ASSESEUR	Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.
Anatomie pathologique	OLIVIER E.
Assistance médico-sociale	LEROUX R.
Bactériologie	N...
Biologie médicale	GASTINEL P.
Chimie médicale	VERNE J.
Clinique de cardiologie	OLONOVSKI M.
	DONZELOT E.
	BROCQ P.
Cliniques chirurgicales	CADENAT F. M.
	MONDOR H.
	QUÉNU J.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	N...
Chirurgie chirurgicale orthopédique	MERLE D'AUBIGNÉ R.
Clinique gynécologique	MOCQUOT P.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT H.
Clinique des maladies des enfants	DEBRÉ R.
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET P.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY J.
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER P.
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE T.
	BÉNARD H.
Cliniques médicales	LAROCHE G.
	HARVIER P.
	LIAN C.
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT L.
Clinique de Neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS D.
	LANTUÉJOUL P.
Cliniques obstétricales	LÉVY-SOLAL E.
	PORTES L.
Clinique ophtalmologique	VELTER E.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE F.
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)	RICHET C.
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER C.

	MM.
Clinique de puériculture	LELONG M.
Clinique stomatologique	DECHAUME M.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÈNÈQUE J.
Clinique thérapeutique médicale	CHABROL E.
Clinique de la Tuberculose	BERNARD E.
Clinique urologique	FEY B.
Embryologie	GIROUD A.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BARIÉTY M.
Histologie	CHAMPY C.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	JUSTIN-BESANÇON L.
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA J.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON G.
Médecine du Travail	DESOLLE H.
Médecine légale	PIÉDELIÈVRE R.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD H.
Pathologie chirurgicale	DE GAUDART D'ALLAINES F.
Pathologie exotique	LAVIER G.
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE A.
Pathologie médicale	MOREAU R.
Pathologie et thérapeutique générales	DE GENNES L.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD R.
Physiologie	BINET L.
Physique médicale	STROHL A.
Radiologie médicale	DESGREZ H.
Rhumatologie	COSTE F.
Technique chirurgicale	MOULONGUET P.
Thérapeutique	TURPIN R.

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

BULLIARD (Histologie), CORDIER (Anatomie), DOGNON (Physique médicale), HALPHEN (O. R. L.), JAYLE M. (Chimie médicale), Mlle J. LEVY (Pharmacologie).

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

Anatomie	N...
	DELMAS.
	N... ff. DEBEYRE.
Anatomie pathologique	DELARUE.
	Mlle GAUTHIER-VILLARS.
Bactériologie	BONNET.
	FASQUELLE.
Biochimie médicale	ETTORI.
Dermato-Syphiligraphie	SCHAPIRA.
	DEGOS.
Histologie	COUJARD.
	DESCLAUX.
Hydrologie	DEBRAY.
	BOYER.
Hygiène	DEPARIS.
Médecine légale	DEROBERT.
Neurochirurgie	PUECH.
Neurologie	DE SEZE.
	DIGONNET.
	MAYER.
Obstétrique	SUREAU.
	VARANGOT.

	MM.
Ophtalmologie	OFFRET.
Oto-rhino-laryngologie	AUBIN.
Parasitologie	BRUMPT L. C.
	FEVRE.
	HUGUIER.
	LEGER.
	PADOVANI.
Pathologie chirurgicale	PATEL.
	ROUX.
	RUDLER.
	SICARD.
	N...
Pathologie expérimentale	MERKLEN.
	BROUET.
	CACHERA.
	DECOURT.
	DREYFUS Gilbert.
	FAUVERT.
	GARCIN.
Pathologie médicale	HAMBURGER.
	KOURILSKY.
	LAMY.
	LENEGRE.
	MARCHAL.
	MAURIC.
	SOULIÉ.
Pédiatrie	LAPLANE.
Pharmacologie	MARIE Julien.
Physiologie	CHEYMOL.
	BARGETON.
Physique médicale.....	PARROT.
Psychiatrie	DJOURNO.
Thérapeutique Agr. ch. d'ens.	BARUK.
Urologie	BROUET.
	COUVELAIRE R.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES et AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM. BASSET (Pathologie chirurgicale), BRINDEAU (Obstétrique),
GATELLIER (Clinique chirurgicale), HUGUENIN (Anatomie pathologique),
LE LORIER (Obstétrique), VAUDESCAL (Obstétrique).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

	MM.
Clinique chirurgicale	AMELINE.
	FUNCK-BRENTANO.
	MÉNEGAUX.

MM.

Clinique médicale	BOULIN.
Clinique médicale	{ HAGUENAU.
	{ MOUQUIN.
Clinique obstétricale	{ ECALLE.
	{ LACOMME.
Clinique ophthalmologique	RENARD.

MM.

Secrétaire de la Faculté	J. MOREL.
Secrétaire-adjoint	Mlle CHAINTREUIL.

Bibliothécaire en Chef	Docteur A. HAHN.
Bibliothécaires	Miles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de tous les médecins de ma famille

A MON ARRIERE-GRAND-PERE

le Docteur Auguste BORDES-PAGÈS

A MES GRANDS-ONCLES

le Docteur Alfred BORDES-PAGÈS

le Docteur Auguste BORDES-PAGÈS

A MON COUSIN

le Docteur Laurent BORDES-PAGÈS

A MON PERE, le Docteur Paul DESCOLA

A MON MARI, le Docteur René PANTHIER

A MES COUSINS, le Docteur Jacques AGEORGES

le Docteur Emile BORDES

A MA MERE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur LELONG

*Professeur à la Faculté
Médecin de l'Hôpital Saint-Vincent de Paul*

Avec toute ma reconnaissance pour l'enseignement précieux que j'ai reçu dans son service et ma gratitude pour la bienveillance dont il m'a toujours fait preuve.

Au Docteur LÉPINE

Chef du Service des Ultra-virus à l'Institut Pasteur de Paris

C'est dans son service que j'ai pu faire cette thèse; qu'il reçoive ici mes remerciements pour son aide et ses conseils.

Au Docteur Jean VIEUCHANGE

Chef de laboratoire de l'Institut Pasteur

Qui a bien voulu m'accueillir dans son laboratoire et m'initier au travail de recherche. Avec ma reconnaissance pour son enseignement amical.

A MES AMIS DE L'INSTITUT PASTEUR

Qui m'ont si cordialement accueillie parmi eux.

A MES MAITRES DES HOPITAUX

A la mémoire de Monsieur le Professeur FIESSINGER

A la mémoire de Monsieur le Professeur LEVEUF

A Monsieur le Docteur Louis RAMOND

A Monsieur le Docteur JACQUELIN

A Monsieur le Professeur DEBRÉ

A Monsieur le Docteur LAPLANE

A Monsieur le Professeur LELONG

A Monsieur le Professeur MOCQUOT

Qui m'ont fait l'honneur de m'accepter
comme externe dans leur service.

CHAPITRE PREMIER

L'Etude expérimentale de la Poliomyélite sur le Rongeur

GÉNÉRALITÉS :

L'étude des maladies à virus est sous la dépendance des possibilités d'expérimentation sur l'animal et le progrès de cette étude est commandé en grande partie par la facilité d'emploi des espèces animales réceptives à l'infection.

La découverte d'un nouvel animal sensible, surtout s'il est d'une espèce utilisable couramment, ouvre de nouvelles voies à l'expérimentation du virus en cause.

L'étude expérimentale de la poliomyélite, commencée à la fin du siècle dernier, avait abouti à l'isolement de germes divers (1) ou au contraire à la constatation de la stérilité du liquide céphalo-rachidien des malades (2), jusqu'à ce que Landsteiner et Popper, en 1909 (3) soient parvenus, les premiers, à transmettre la paralysie à 2 singes, inoculés par voie péritonéale avec une émulsion de moelle d'un enfant mort de poliomyélite. Ils constatent que les signes cliniques et les lésions histologiques sont identiques dans la maladie expérimentale du singe et dans la maladie humaine.

Par contre, les lapins, cobayes et souris, inoculés simultanément avec le même matériel ne présentaient aucun trouble.

Ces premiers expérimentateurs ne parvinrent pas à effectuer des passages avec le névraxe des singes paralysés. Mais, peu après, des passages en série ont été réalisés par Flexner et Lewis (4), Leiner et Wiesner (5) et Landsteiner et Levaditi (6) en utilisant la voie d'inoculation intra-cérébrale : la poliomyélite devenait ainsi une maladie transmissible en série d'animal à animal, donc se prêtant à l'étude expérimentale.

INTRODUCTION : LA POLIOMYÉLITE EXPÉRIMENTALE DU SINGE.

Les espèces sensibles sont nombreuses : chimpanzé, cynocéphale, cercopithèques, cynomolgus, macacus rhesus ou macacca mulatta.

L'inoculation a pu se faire par voie intra-cérébrale, par injection dans les nerfs périphériques, dans le péritoine, dans la circulation générale; la voie sous-cutanée échoue habituellement; on a démontré (37) que la porte d'entrée intestinale n'est possible que s'il y a simultanément infection par voie oro-pharyngée : l'ingestion de virus dans des capsules de gélatine qu'on introduit dans l'estomac avec une sonde, ne produit ni infection ni immunité contre l'inoculation intra-cérébrale : la muqueuse intestinale serait donc peu perméable au virus.

La contamination accidentelle de cage à cage a pu être observée (7), réalisant les conditions naturelles de transmission de la maladie.

L'incubation (entre le jour de l'inoculation et le début des troubles) varie de 5 à 15 jours.

Les prodromes consistent en agitation, tremblement, irritabilité, inquiétude ou abattement; en quelques heures, les paralysies sont installées et s'étendent : elles débutent souvent par les membres inférieurs, puis gagnent les membres supérieurs et le tronc; la mort peut survenir avec des troubles bulbaires.

Si l'animal survit, il conserve ses paralysies qui s'accompagnent ultérieurement d'atrophies et de déformations des membres.

On a pu reproduire chez l'animal le syndrome clinique dans toutes ses variétés, depuis les formes mortelles ascendantes, jusqu'aux formes moins sévères laissant des séquelles musculaires, et même les formes abortives sans manifestation paralytique (5), (8), (30), où tout se borne à une fièvre irrégulière, excitation ou abattement, parfois même on ne constate aucun trouble clinique, mais l'examen histologique des coupes de névraxe révèle des lésions caractéristiques de l'infection; à partir de ces formes non paralytiques on a pu déterminer des paralysies au passage suivant.

Le plus souvent les animaux inoculés sont ensuite réfractaires à la maladie, ils ont acquis une certaine immunité; leur sérum, de même que celui des humains guéris de poliomyélite, possède des propriétés neutralisantes *in vitro* pour le virus (10); on sait que ce pouvoir a été trouvé également dans le sérum de sujets apparemment indemnes d'atteinte poliomyélitique antérieure ou habitants de contrée où cette maladie est inconnue (11); nous reverrons cette question plus longuement.

On a utilisé pour la prévention et la thérapeutique de la polio-

myélite, soit du sérum de convalescent (12), soit du sérum de cheval préparé par des injections intra-veineuses répétées de virus : c'est le sérum de Pettit (13); le sérum de singe immun n'est guère utilisé en thérapeutique humaine (14).

La valeur de ces immuns-sérums est titrée en inoculant un mélange de sérum et de virus à l'animal réceptif. En effet le pouvoir protecteur du sérum injecté après l'inoculation de l'animal est très inconstant.

Les méthodes de vaccination tentées avec du virus tué ou altéré par des agents physiques ou chimiques ont donné des résultats variables et ne sont pas entrées dans la pratique car non exemptes de danger.

La poliomyélite, quoique maladie immunisante, paraît donc se prêter mal aux tentatives de vaccination ou de sérothérapie.

Quoi qu'il en soit, c'est la transmission de la poliomyélite au singe et la possibilité d'entretenir une souche par passage qui ont rendu praticable l'expérimentation de cette maladie dont l'étude, jusqu'alors, était réduite à des faits d'épidémiologie.

L'impossibilité d'opérer sur un grand nombre de singes a conduit les expérimentateurs à chercher un autre animal de laboratoire réceptif à la poliomyélite, d'utilisation plus facile et moins onéreuse.

PREMIERS ESSAIS DE PASSAGE SUR RONGEURS :

De nombreux auteurs ont tenté la transmission de la poliomyélite de l'homme ou du singe à la souris; quelques-uns y parvinrent en utilisant des artifices de technique et leurs essais légitimèrent la prise en considération de la souris comme animal d'expérience dans cette infection.

C'est ainsi que Nungester (15) tenta de supprimer l'état réfractaire naturel de cet animal vis-à-vis du virus, en injectant de la mucine gastrique avant d'inoculer l'émulsion de névraxe de singe paralysé : il obtint ainsi des paralysies chez la souris mais l'étude histologique des moelles révéla des lésions peu caractéristiques (18).

Toomey et Phelps (16) obtinrent des résultats aussi inconstants : lésions histologiques peu typiques et impossibilité de transmettre ensuite l'infection de la souris au singe.

Brodie (17) essaya de transmettre l'infection soit après avoir bloqué le système réticulo-endothélial avec du dioxyde de thorium, soit en opérant sur des rats hypophysectomisés ou de très jeunes souris : toutes ces tentatives échouèrent; cependant il y parvint (19) en irradiant les souris chaque jour pendant 10 jours avec des

rayons X puis en inoculant le virus par voies intra-cérébrale et intra-péritonéale : il obtint ainsi des souris paralysées dont le névraxe se montra au passage suivant directement infectant pour des souris non préparées par irradiation, le virus semblant s'être adapté à la souris dans le premier temps. Un singe inoculé avec le névraxe de souris paralysée, contracta une poliomyélite montrant que le virus en cause était bien le même; cependant après quelques passages, le virus perd son activité, et on doit de nouveau utiliser des souris irradiées.

De nombreux autres auteurs échouèrent à transmettre l'infection à la souris, au rat ou à d'autres espèces animales (cobayes, lapin, cheval, mouton, veau, porc, chien, chat, poulet, furet) (4), (24), même en utilisant des artifices variés pour forcer la résistance naturelle des animaux en expérience : ablation de la glande thyroïde ou des testicules (25), régime carencé en vitamines B et C, 10 à 25 jours avant l'inoculation et pendant la durée de l'observation (26), association avec un autre virus (celui de la lymphogranulomatose) (27).

Certains (20) constatèrent seulement la conservation du virus pendant un temps variable dans le névraxe d'animaux semblant réfractaires (lapins, cobayes, souris) qui ne présentent aucun signe pathologique après l'inoculation, mais dont le cerveau inoculé dans certains délais à des singes, détermine des paralysies.

CHAPITRE II

L'adaptation du Virus poliomyélitique à la Souris

C'est Armstrong (21) qui parvint en 1937 à adapter le virus poliomyélitique sur le rat puis la souris blanche sans utiliser d'artifice technique, et à entretenir régulièrement cette souche par passages sur rongeur : c'est l'origine de la souche Lansing ou souche de poliomyélite adaptée à la souris, utilisée actuellement le plus couramment pour l'expérimentation.

Armstrong reçoit le 28 août 1937 un échantillon de cerveau et de moelle épinière d'un garçon de dix-huit ans mort de poliomyélite à forme bulbaire à Lansing (Michigan). A partir de ce matériel, inoculé au singe, il isola une souche qui fut passée plusieurs

fois sur singe, et qui, cliniquement et histologiquement s'est révélée être une souche de poliomyélite.

Le 8 novembre 1937 plusieurs espèces de rongeurs furent inoculées avec un névraxe de singe du quatrième passage; parmi ces animaux, un rat du coton (*Sigmodon hispidus hispidus*) devint malade (nerveux et tremblant le vingt-cinquième jour); le lendemain, ses deux pattes postérieures étaient paralysées : l'animal fut sacrifié et l'examen histologique des lésions révéla une polio-encéphalite.

Pendant l'hiver 1938, 11 autres rats du coton furent inoculés avec cette souche : un fut paralysé le vingt-neuvième jour et un passage fut pratiqué avec une émulsion de cerveau et de moelle sur un autre rat chez lequel les symptômes apparurent le seizième jour; des essais de passages ultérieurs restèrent sans succès.

Des tentatives furent faites de nouveau pendant l'épidémie de poliomyélite de 1939 et on parvint enfin à passer la souche Lansing en série sur sigmodons : au huitième passage on observait encore des paralysies.

Des émulsions de cerveau et de moelle provenant des deuxième et cinquième passages, ont pu transmettre un poliomyélite typique au singe.

TECHNIQUE :

Le matériel inoculé était une suspension de cerveau et de moelle à 5 % dans l'eau physiologique stérile. De cette émulsion on inoculait :

0,25 cm ³ par voie sous-cutanée	}	pour chaque animal
0,06 cm ³ par voie intra-nasale		
0,06 cm ³ par voie intra-cérébrale		

CLINIQUEMENT :

Le début de la maladie chez le rat se manifeste par une tendance à réagir aux excitations par des sauts violents. L'animal reste en boule, le poil hérissé. Peu après (quelques heures en général) une paralysie flasque se déclare atteignant une ou plusieurs pattes; des troubles respiratoires sont observés fréquemment.

Au cours de cette première expérience, tous les autres rongeurs inoculés simultanément se sont montrés réfractaires à l'infection y compris la souris blanche.

Des essais de passage sur rat du coton d'autres souches de poliomyélite ont échoué à cette époque et l'on a attribué les résultats

obtenus précédemment à quelque particularité de la souche Lansing (22).

A la fin de 1939 Armstrong parvenait à transmettre la maladie du rat du coton à la souris blanche (23) et cette nouvelle adaptation du virus devait se révéler très utile dans l'expérimentation de la maladie.

L'adaptation de la souche Lansing au sigmodon se fit progressivement et au bout de vingt-six passages, Armstrong observait une tendance à la stabilisation de la période d'incubation (3 à 5 jours); il ne pratiquait plus qu'une seule inoculation de 0,06 cm³ d'une suspension à 5 % de moelle et de cerveau infectés dans le cerveau; enfin, dans plusieurs cas de cette série, l'infection du rat a pu être transmise au singe, chez qui elle a causé une poliomyélite typique et sévère.

Au septième passage sur rat, le matériel fut inoculé à 5 souris blanches : l'une d'elles présenta le trentième jour une paralysie des pattes antérieure et postérieure gauches; le lendemain, il existait une quadriplégie. Des passages pratiqués à partir de ce cas sur d'autres souris réussirent et aux passages suivants la proportion d'animaux paralysés s'éleva progressivement (28 souris malades sur 36 inoculées au neuvième passage) en même temps que la durée d'incubation moyenne se fixait entre 3 à 7 jours pour la souris.

En conclusion, la réceptivité des rats du coton et des souris blanches pour la souche Lansing de poliomyélite, sembla être faible aux premiers passages, mais devint constante quand le virus, préalablement passé sur singe, se fut ensuite adapté au rongeur par plusieurs passages sur cette espèce.

Dans ces conditions, l'incubation est de 3 à 8 jours chez le rat du coton et de 2 à 10 jours pour la souris; elle peut chez celle-ci être beaucoup plus longue (93 jours et plus).

Chez les deux espèces animales, on observe des symptômes marqués : poil hérissé, tremblement, immobilité ou excitation; puis apparaît la paralysie de une ou plusieurs pattes accompagnée ou non de troubles respiratoires; la mort survient habituellement douze à quatorze heures après l'apparition des premiers symptômes. En fait, la survie est exceptionnelle.

On ne peut obtenir de maladie chez le rongeur que par inoculation intra-cérébrale; les voies intra-nasale, intra-oculaire, sous-cutanée ou l'administration per os échouent toujours.

Les rats et souris qui ont survécu à l'inoculation et n'ont présenté aucun signe pathologique, sont réfractaires à une autre inoculation qui est paralysante et mortelle pour les animaux témoins. D'autre part, il semble que des injections intra-péritonéales répétées de virus vivant, confèrent aux animaux neufs une immunité durant jusqu'à 85 jours (28).

Après la réussite d'Armstrong, de nombreux expérimentateurs ont tenté d'adapter au rongeur d'autres souches, les unes récemment isolées chez l'homme, les autres ayant subi déjà de nombreux passages sur singes.

Certains n'enregistrèrent que des échecs (29); d'autres isolèrent des souches dont nous discuterons plus loin la nature et les relations avec la souche Lansing et la poliomyélite humaine.

IDENTITÉ DE LA SOUCHE ENTRETENUE SUR RONGEUR AVEC LA SOUCHE INITIALE.

L'identité des souches entretenues sur souris et sur rat du coton, est prouvée par la possibilité de transférer la maladie d'une espèce à l'autre, dans les deux sens avec apparition des mêmes symptômes et vérification des mêmes lésions histologiques.

L'inoculation au singe d'une souche entretenue sur rongeur a été réalisée et a montré la conservation du pouvoir pathogène de cette souche pour les simiens. Au cours de ses premières expériences d'adaptation du virus poliomyélitique au rongeur, Armstrong étudia la virulence de cette souche murine pour le singe; il obtint des résultats inconstants, le virus du quatrième passage sur souris ne déterminant aucune paralysie chez le singe alors que le matériel du sixième passage, inoculé par voie intra-cérébrale à un macac rhesus, déterminait la maladie. Les signes cliniques furent discrets : fièvre, tremblement, faiblesse des membres supérieurs, cependant l'inoculation du névraxe de cet animal à un autre singe, produisit une paralysie typique. Le virus put être transmis au cours d'un passage ultérieur à des souris blanches et à des sigmodons qui furent également paralysés. Ainsi fut réalisé pour la première fois, le passage au singe d'une souche adaptée au rongeur, confirmant ainsi l'identité de la maladie dans les deux espèces.

D'autres auteurs tentèrent semblable expérience avec un succès différent dû sans doute à la variabilité de virulence de la souche entretenue sur souris : Stefanopoulo inocula après quatorze passages sur rongeur, le névraxe virulent d'une souris à un macac rhesus (31) par voie sous-cutanée. Le singe fit une maladie bénigne et brève avec augmentation passagère mais sensible des éléments dans le liquide céphalo-rachidien (24 le quatrième jour, 218 le septième jour, 11 le dix-huitième jour). La recherche du virus dans les selles, le liquide céphalo-rachidien et le sang de cet animal par inoculation à la souris resta négative, alors que les souris témoins inoculées avec le même matériel que le rhesus avaient toutes contracté une poliomyélite.

Une seconde expérience (32) du même auteur fut plus concluante : un singe callitriche fut inoculé par voie intra-cérébrale avec le névraxe de 2 souris paralysées, et présenta le quinzième jour une paralysie flasque et des crises convulsives ; l'examen histologique des lésions montra une poliomyélite typique mais il fut impossible de retrouver le virus par inoculation du névraxe de cet animal à des souris. Pourtant, dans un essai ultérieur, des fragments de névraxe de ce même callitriche, conservés pendant deux ans à + 4° dans la glycérine tamponnée phosphatée, furent inoculés à des rats du coton et à des souris (32 *bis*) qui présentèrent des lésions histologiques typiques de poliomyélite : alors que dans les essais précédents, tous les passages avaient échoué avec ce même matériel, le virus fut retrouvé à tous les niveaux du névraxe du singe : cerveau, moelles cervicale, dorsale et lombaire qui avaient fait l'objet d'inoculations séparées. Il était prouvé ainsi que cette souche entretenue sur le rongeur, transmise au singe, puis conservée en glacière avait conservé sa virulence. Mais le succès irrégulier de ces passages est une preuve des difficultés d'entretien d'une souche de virus poliomyélitique sur la souris et des fluctuations de sa virulence.

On a étudié (33) la maladie expérimentale du singe et les lésions histologiques du névraxe avant et après passage du virus sur sigmodon : au bout de trois, six, quinze et trente-trois passages consécutifs sur le rat, le matériel inoculé à des singes par voie intra-cérébrale leur conféra la maladie et les lésions histologiques observées furent absolument identiques à celles qu'avait provoquées le virus avant le passage sur rat.

Signalons qu'on ignore la virulence pour l'homme de la souche Lansing adaptée à la souris, car on n'a observé aucune contamination de travailleur de laboratoire, ce qui s'était produit par contre à partir de singes infectés avec des souches humaines (82).

HISTOLOGIE :

L'examen histologique des coupes de névraxe des animaux inoculés avec du virus poliomyélitique est essentiel car il constitue le seul test permettant d'affirmer le succès d'un passage, quels que soient les signes cliniques observés. Nous étudierons d'abord la nature et la topographie des lésions chez l'homme et le singe qui possèdent des tissus mieux différenciés, puis nous y comparerons les altérations du névraxe de la souris et du rat du coton.

Lésions histologiques de la poliomyélite humaine et de la maladie expérimentale du singe :

Elles sont entièrement superposables (34), (35) : il existe des lésions disséminées à tout le névraxe, mais avec une prédilection

pour certaines zones; dans la moelle, ce sont les cornes antérieures et postérieures qui sont le plus touchées, ceci à tous les niveaux : cervical, dorsal ou lombaire.

Dans l'encéphale, les zones les plus atteintes sont celles du tuber cinereum où l'infiltration est diffuse avec présence de nodules poliomyélitiques dans tous les noyaux de cette région, le maximum des lésions étant noté dans le noyau central du tuber et dans le noyau para-ventriculaire.

On relève aussi des lésions accentuées dans les pédoncules cérébraux où la substance grise du locus niger est très atteinte, dans le noyau dentelé du cervelet, enfin à la partie inférieure de la protubérance, dans la région bulbo-ponto-cérébelleuse et au niveau de la terminaison bulbaire du nerf auditif et du nerf vestibulaire.

Par contre, les lésions sont minimales ou absentes dans le noyau lenticulaire, où le putamen et le globus pallidus sont souvent intacts; de même, le lobe de l'insula, la corne d'Ammon sont épargnés.

La topographie des lésions est donc bien différente de celle qu'on observe dans d'autres névrites à virus (rage, encéphalite léthargique) et il est intéressant de noter la répartition du processus inflammatoire autour de la cavité épendymaire qui s'observe sur toute la longueur de l'axe cérébro-spinal.

Microscopiquement, les lésions intéressent tous les éléments du névraxe : méninges, tissu interstitiel, vaisseaux, aussi bien que les neurones.

Il existe constamment une méningite qui se traduit par une inflammation de la pie-mère envahie par des lymphocytes et polynucléaires; ces altérations se retrouvent le long des cordons latéraux antérieur et postérieur qui traversent la substance blanche. Des lésions vasculaires et péri-vasculaires sont constatées tout le long du névraxe : hémorragies capillaires disséminées surtout dans le cerveau et les cornes antérieures de la moelle; les vaisseaux sont congestionnés et entourés d'un manchon de poly et mononucléaires, au sein d'une zone œdémateuse.

On constate dans la microglie, des lésions diffuses ou en foyer.

Enfin, les neurones sont altérés profondément, on y voit des signes de dégénérescence (vacuolisation cytoplasmique, chromatolyse, fragmentation des corps de Nissl); puis des leucocytes, sortis des vaisseaux par diapédèse, entourent les neurones, y pénètrent, englobent leurs débris et se substituent finalement en amas à la cellule nerveuse détruite : c'est là le processus de neuronophagie, constant dans la poliomyélite.

Ce processus de neuronolyse s'étend également aux ganglions spinaux, au ganglion de Gasser, aux nerfs périphériques, et même pourrait se retrouver au niveau des plexus nerveux intestinaux,

des centres sympathiques de la médullo-surrénale, des relais sympathiques des ganglions semi-lunaires.

Chez le singe, guéri du processus aigu, on constate qu'un tissu cicatriciel a pris la place des neurones détruits, les polynucléaires ont disparu, laissant place à des lymphocytes.

Histologie chez la souris :

Les lésions observées dans cette espèce ressemblent étroitement à celles que nous venons de décrire chez l'homme et le singe. On a pu objecter que le tissu nerveux de la souris est si sommairement différencié qu'il ne peut être de grande ressource pour étudier la poliomyélite; il faut en effet une technique perfectionnée pour distinguer le détail des transformations; il est vrai que beaucoup de cellules ganglionnaires de cet animal ont si peu de cytoplasme que les modifications précoces des corps de Nissl ne sont pas nettement reconnaissables; cependant la nécrose cellulaire, la neurophagie, l'infiltration périvasculaire et d'autres altérations sont reconnues nettement si le tissu est soigneusement fixé et coloré.

Dans la méthode très précise employée par Foster et Ehrich au Children's hospital de Philadelphie (36), chaque souris est disséquée dans une cellule opératoire permettant la préparation de l'animal et la fixation immédiate des tissus à la température du corps. La dissection de l'animal, anesthésié à l'éther est faite avec le plus grand soin en pratiquant délicatement l'ablation en bloc de tout l'axe cérébro-spinal, qu'on divise après fixation en portions : chiasma optique, thalamus, hypothalamus, bulbe, renflement cervical, zone dorsale moyenne, zone dorsale basse, renflement lombaire, zone lombaire basse.

On complète alors la fixation, on pratique les inclusions dans la paraffine, puis les coupes. Les colorants les plus variés sont employés suivant qu'on désire mettre en évidence les éléments du sang, les corps de Nissl, les fibres et terminaisons nerveuses, la forme générale des cellules, ou la gaine de myéline.

Dans ces conditions, on a pu noter la succession des lésions qui semblent débiter par la dégénérescence vacuolaire et granuleuse des cellules avec nécrose de coagulation. La chromatolyse est constante. Le noyau des neurones est altéré, le nucléole est fragmenté et la chromatine réduite à une poussière de granulations basophiles; fréquemment la membrane nucléaire disparaît et on ne voit plus au centre de la cellule que quelques traces de chromatine. Puis on assiste à la migration consécutive des polynucléaires et des lymphocytes qui se répandent dans la substance grise et envahissent les cellules nécrosées. Des lésions vasculaires (gonflement et prolifération de l'endothélium) avec infiltration péri-vasculaire

ont été trouvées chez des animaux morts 3 jours après l'inoculation, la prolifération gliale débute au bout de 4 jours, les lésions sont au complet en une semaine.

Toutes ces altérations sont au maximum dans les cornes antérieures de la moelle, mais elles s'observent aussi dans l'hypothalamus et, à un moindre degré, dans le cerveau. Le cortex et le cervelet sont rarement lésés et, dans ce cas, très légèrement.

En utilisant cette méthode très précise, les auteurs concluent à une certaine relation entre les lésions histologiques et les conditions cliniques : les cas paralytiques et mortels ont été observés seulement chez les animaux présentant des lésions histologiques sévères. Ces lésions peuvent d'ailleurs être constatées aussi bien chez des animaux qui tombent malades 3 jours ou 3 semaines après l'inoculation, donc quelle que soit l'incubation, ce qui signifierait que c'est seulement quand le virus s'est multiplié et a atteint une concentration suffisante que la paralysie se développe.

Les animaux sacrifiés sans paralysie ont présenté peu ou pas de lésions à l'examen du névraxe : il n'existe jamais de nécrose cellulaire ni d'infiltration leucocytaire.

Il semblerait même que l'on puisse trouver une concordance entre la localisation des lésions histologiques et le niveau des paralysies : altérations de la moelle lombaire en cas de paralysie des pattes postérieures et lésions du bulbe quand les pattes antérieures sont atteintes. Ces cas très schématiques sont rares, en réalité.

On a pu faire les mêmes observations en ce qui concerne l'*histologie du rat du coton* : les lésions sont celles d'une poliomyélo-encéphalite; rare au niveau du cortex, plus nombreux dans la région de l'hippocampe, le nombre des foyers s'accroît à partir des corps striés jusqu'à l'hypothalamus et le bulbe; la présence de lésions à un ou plusieurs niveaux de la moelle est presque constante.

La nécrose des cellules nerveuses avec infiltration leucocytaire est surtout accentuée dans les cornes antérieures, mais on constate moins souvent que chez l'homme ou le singe, une neuronophagie typique et pas avant le huitième jour de la maladie. Cependant, on peut remarquer la disparition complète à certains niveaux, de tous les neurones d'une des cornes antérieures alors que l'autre apparaît indemne. Il existe une prolifération gliale diffuse. Enfin, dernière remarque, la quantité de manchons leucocytaires péri-vasculaire est moindre chez le sigmodon que chez l'homme, le singe ou la souris.

On retrouve donc chez la souris et le sigmodon tous les types de lésions décrits chez l'homme et le singe. En résumé : réaction méningée, présence d'hémorragies dans le parenchyme, congestion

vasculaire avec lésions péri-vasculaires, lésions interstitielles diffuses ou en foyer, destruction des cellules nerveuses avec neurophagie.

Cependant ce tableau anatomo-pathologique est en général de moindre intensité et il est rare que toutes ces lésions soient retrouvées au complet dans le névraxe d'un même animal.

De plus, ces altérations ne sont pas généralisées à tout l'axe cérébro-spinal mais localisées à un ou plusieurs niveaux, qu'une partie du cerveau soit seule atteinte alors que la moelle est indemne, ou que certaines zones médullaires soient seules altérées et que le reste du névraxe soit sain histologiquement.

Ceci s'oppose nettement à ce qui s'observe chez le singe et l'homme où, bien que les lésions prédominent en certains points, aucune région n'échappe complètement à l'atteinte pathologique.

On a tenté d'étudier le mécanisme de destruction des neurones par le virus; la théorie ancienne qui attribuait cette neuronolyse à un trouble de circulation n'est plus en faveur. Au contraire (38), il semble plus vraisemblable que le virus se répande dans les neurones et que les lésions gliales soient secondaires à l'atteinte des cellules nerveuses (39). Il semble donc probable que le virus endommage le neurone directement en troublant quelque fonction cellulaire vitale.

On a pu étudier les phénomènes d'oxydo-réduction dans les cellules de névraxe de souris inoculées avec la souche Lansing (40) : ils révèlent un trouble profond de la vie cellulaire avec un premier stade où la lésion est encore réversible et la cellule capable de reprendre des échanges normaux.

Ceci s'accorde d'ailleurs avec les données de l'histologie, la présence de virus dans un neurone ne signifie pas forcément qu'il soit détruit et qu'il subisse une nécrose cellulaire (41).

L'inoculation de virus poliomyélitique dans la couche optique du singe provoque des lésions histologiques insignifiantes en comparaison de celles qui sont produites par une inoculation dans la zone motrice (42). Suivant cette hypothèse les neurones des cornes antérieures de la moelle seraient donc hautement sensibles au virus de la poliomyélite.

On peut donc supposer que celui-ci puisse interférer avec certaines activités métaboliques spécifiques de la cellule nerveuse et que l'importance relative de l'activité en cause pour un neurone particulier puisse déterminer sa susceptibilité ou sa résistance au virus.

Dans cet ordre de faits, on a également émis l'hypothèse (73) selon laquelle le virus, qui atteint fréquemment le système lymphatique et a pu être mis en évidence au niveau des amygdales ou de ganglions (81) provoquerait avant tout une infection de ce

système; on observerait donc des lésions histologiques des plaques de Peyer, des follicules clos intestinaux, et des ganglions mésentériques; la porte d'entrée du virus serait les lymphatiques intestinaux, le névraxe ne serait donc atteint que secondairement et, en quelque sorte, comme complication.

CHAPITRE III

Entretien de la Souche au Laboratoire Evolution de la Souche Lansing par passages successifs et variations du pouvoir pathogène

On avait déjà observé, chez le singe, certaines variations du pouvoir pathogène d'une souche de poliomyélite.

Les premiers expérimentateurs ne parvinrent à transmettre l'infection en série qu'après plusieurs tentatives infructueuses qu'ils attribuaient soit à la trop faible virulence du matériel utilisé, soit à la voie d'inoculation choisie, soit à la technique employée.

Au cours de nombreux passages en série de singe à singe, on a pu remarquer que, par périodes, le pouvoir pathogène d'émulsions de névraxe, préparées dans des conditions identiques, faiblissait, et qu'il fallait alors recommencer des séries en partant d'un nouveau matériel d'inoculation.

Nous avons vu les nombreuses tentatives d'adaptation du virus au rongeur; dès le début de l'entretien de la souche Lansing sur sigmodon et souris, Armstrong remarque la variabilité de la période d'incubation (de 3 à 105 jours) et l'absence fréquente de paralysies, la mort survenant sans être précédée d'une maladie apparente. Pourtant il insiste sur l'adaptation progressive du virus au rongeur, par passages successifs, qui se traduit par une stabilisation de la période d'incubation et l'accroissement du nombre d'animaux paralysés.

L'étude de la souche Lansing a été poursuivie en France par C. Levaditi, Stefanopoulo, P. Lépine et J. Vieuchange, à partir d'échantillons de moelle et de cerveau de rats et de souris, provenant du laboratoire d'Armstrong, et conservés en glycérine.

L'entretien de cette souche sur souris, par inoculation intra-cérébrale conduit aux remarques suivantes (28), (31) :

Pour C. Levaditi il semble que le pouvoir pathogène diminue aux cours des passages en série, ce qui se traduit par un allongement de la durée d'incubation et une augmentation de fréquence des survies. De cette irrégularité d'évolution de la maladie chez les animaux d'expérience, Stefanopoulo conclut à la nécessité d'en utiliser un grand nombre pour avoir des résultats valables (31).

Nous avons pu étudier la souche Lansing (1) dans le laboratoire du Docteur Vieuchange et en collaboration avec lui, dans le service du Docteur Lépine à l'Institut Pasteur (43).

Cette souche a été entretenue sur souris et sigmodon par inoculation intra-cérébrale à l'animal neuf, de névraxe virulent, soit frais, soit conservé en glycérine à la glacière depuis un temps très variable.

Nous avons utilisé pour les inoculations une émulsion virulente faite avec des fragments prélevés à divers étages du névraxe, d'une ou de plusieurs souris ou rats; ces animaux étaient morts ou sacrifiés après avoir présenté soit des paralysies, soit d'autres symptômes que nous décrirons plus loin. Dans tous les cas, leur névraxe présentait, à l'examen histologique, des lésions de poliomyélite.

Le tissu nerveux broyé était mis en suspension dans l'eau physiologique à la dilution de 1/20. De cette émulsion, on inoculait 3/100 de cm³ par voie intra-cérébrale.

Les animaux étaient ensuite observés pendant au moins 100 jours.

Nous avons pu faire, dans l'ensemble, les mêmes remarques que les auteurs précédents (43) : durée variable de l'incubation, pourcentage d'animaux survivants très différent suivant les passages, inconstance des paralysies, remplacées parfois par des troubles neurologiques variés, existence d'une maladie peu caractéristique. La mort de l'animal peut même survenir sans qu'on n'ait pu noter aucun symptôme pathologique auparavant. Tous ces cas sont cependant considérés comme des poliomyélites si les lésions histologiques du névraxe correspondent à la maladie; ce diagnostic se trouve encore confirmé si le névraxe de cet animal, qui ne présentait pas de signe clinique de poliomyélite, confère par passage, une paralysie caractéristique.

Nous allons développer successivement ces différents points; voyons d'abord l'entretien de la souche sur souris.

La période d'incubation peut durer de 2 à 105 jours; nous avons

(1) Cette souche fut transmise au Dr Vieuchange, en 1943, par C. Levaditi.

même pu observer dans un cas, un délai de 140 jours entre l'inoculation et l'apparition de paralysie des pattes postérieures dont la nature poliomyélitique a été vérifiée histologiquement (observation non publiée).

Les formes cliniques de la maladie conférée sont très diverses même au cours d'un même passage.

Le symptôme le plus caractéristique, mais non le plus fréquent, est une paralysie; elle siège sur les groupes musculaires les plus variés et revêt les types monoplégique, paraplégique, hémiplegique ou quadriplégique elle affecte assez fréquemment la paupière supérieure, causant un ptosis; elle peut atteindre les muscles respiratoires.

Ces paralysies peuvent apparaître isolément sans autre trouble, l'animal continuant à se mouvoir à l'aide des pattes valides, ou bien elles s'accompagnent d'abattement, ou d'excitation, parfois de tremblement.

Ces phénomènes généraux peuvent d'ailleurs constituer à eux seuls toute la maladie, sans qu'aucune paralysie n'apparaisse jusqu'à la mort; c'est souvent dans ces cas qu'on assiste à des crises convulsives spontanées ou provoquées par un choc, un bruit, une excitation cutanée.

Il existe aussi des formes ataxiques, avec démarche festonnante, incoordination des mouvements.

Enfin la mort peut survenir sans qu'on n'ait relevé aucun symptôme de maladie : c'est l'histologie et le résultat du passage de ce névraxe qui font la preuve de l'infection.

La proportion d'animaux paralysés, malades ou morts de poliomyélite a été très variable selon les passages sans qu'on n'ait pu observer nettement ni l'augmentation régulière de virulence, signalée par Armstrong, ni l'affaiblissement du pouvoir pathogène de la souche par passages successifs qu'avait noté C. Levaditi.

En fait, le pourcentage des résultats positifs a été très irrégulier d'un passage à l'autre, alors que le matériel d'inoculation provenait du même névraxe infecté, à la même dilution.

Pourtant, on obtient des résultats cohérents en faisant par exemple, des titrages de virulence avec des dilutions croissantes d'une suspension connue.

Mais il est impossible de prévoir à l'avance le résultat d'un passage. La cause peut en être attribuée, pour une faible part, à la diversité d'origine des souris employées, mais surtout semble-t-il à la très inégale répartition du virus dans le névraxe.

Histologiquement en effet, on est frappé par le fait que certaines zones cérébrales ou médullaires sont très lésées alors que les régions voisines sont indemnes. On peut admettre qu'il en est de même en ce qui concerne la virulence de certaines portions du

névrase qui, lorsqu'elles sont inoculées, confèrent la maladie, tandis que des régions voisines sont sans pouvoir pathogène. Remarquons à ce sujet, que la constatation de lésions histologiques dans un zone donnée ne signifie par forcément que les passages effectués avec le fragment correspondant seront couronnés de succès, et inversement l'absence de lésions histologiques en un point n'entraînera pas forcément l'échec des passages pratiqués avec cette zone.

A l'appui de cette explication, il faut noter que la quantité de substance nerveuse utilisée pour un passage étant de l'ordre de 0,15 cg. il est très plausible qu'une fraction si minime du névraxe corresponde soit à une zone entièrement indemne, soit à une région hautement virulente.

Cette irrégularité de répartition du virus dans le névraxe avait déjà été signalée en ce qui concerne le singe (44) et on a attribué la plus grande virulence de certaines régions à une plus grande concentration en virus.

On a comparé (70) les taux de virus contenus dans le cerveau et la moelle de souris inoculées : ceux-ci varient, semble-t-il, avec le temps écoulé depuis l'inoculation. Quand l'animal est paralysé de 2 à 5 jours après l'inoculation, le cerveau et la moelle contiennent la même quantité de virus. Après 5 jours, on ne retrouve que peu ou pas de virus dans le cerveau alors que la moelle en contient.

Chez le singe inoculé avec la souche Lansing, le virus a pu être mis en évidence dans la moelle (72) par inoculation à la souris, dès le moment où apparaissaient les lésions histologiques, c'est-à-dire le jour précédant l'apparition des paralysies (qui a été déterminée dans cette expérience, comme étant invariablement le septième jour). La concentration maxima en virus est trouvée dès le lendemain (c'est-à-dire à l'apparition des paralysies) et pendant les 2 jours qui suivent; puis la quantité de virus décroît au-dessous du niveau d'infectivité de la souris mais peut encore être décelé, pendant au moins 2 semaines, par inoculation au singe.

Du fait que la concentration maxima en virus s'observe au début de la maladie pour décroître rapidement, alors que les paralysies sont cliniquement évidentes, les auteurs concluent qu'il n'existe pas de corrélation entre le titre en virus et la sévérité des paralysies.

Pour obtenir des suspensions de virus à concentration maxima, il faudrait donc prélever des échantillons au premier jour des paralysies, quel que soit le degré de celles-ci.

Voyons maintenant l'entretien de la souche sur sigmodons.

L'élevage de cette espèce a pu être pratiqué au laboratoire à partir d'un couple provenant d'Amérique. Les animaux ont été inoculés avec la souche entretenue sur souris depuis 5 ans,

La durée de l'incubation s'est révélée beaucoup plus fixe que pour la souris : de 4 à 10 jours, en général, exceptionnellement 108 jours dans un cas.

Nous avons surtout été frappés par l'allure clinique de la maladie du rat du coton : dans un seul cas, on a assisté à une paralysie typique; dans d'autres cas, la mort s'est produite sans aucun signe pathologique prémonitoire. Enfin, le plus souvent la maladie se manifeste chez cet animal par des troubles neurologiques de types variés : soit des crises convulsives, avec phases tonique et clonique, qui se répètent et deviennent subintrantes, entraînant la mort; soit des mouvements de pédalage des pattes, l'animal couché sur le flanc et semblant hypersensible aux bruits, aux excitations cutanées (le pincement d'une patte entraînant un retrait violent); soit enfin des troubles de l'équilibre qui se traduisent par des symptômes variés : l'animal titube, vacille, tombe, se relève et retombe, la chute se produisant toujours du même côté; ou bien, il fait le tour de sa cage, toujours dans le même sens à une vitesse croissante, jusqu'à la chute.

Les souris témoins, inoculées, simultanément avec le même matériel, ont présenté des paralysies, mais dans une assez faible proportion.

L'examen histologique des névraxes des sigmodons inoculés a révélé des lésions typiques de poliomyélite tant aux différents niveaux de la moelle que dans le cerveau, avec une note assez particulière sur les coupes de cervelet où on observe une altération des cellules de Purkinje et une réaction névroglique.

La maladie du sigmodon apparaît donc comme un peu différente de celle de la souris. Le virus, passé sur rat du coton, peut d'ailleurs conférer ensuite une poliomyélite à la souris, il s'agit donc bien toujours du même virus.

En conclusion, au cours de l'entretien de la souche Lansing sur sigmodons et souris blanches, on a constaté d'importantes variations aussi bien du pouvoir pathogène de la souche que des formes cliniques de la maladie qu'elle provoque. La difficulté de l'interprétation des résultats rend donc aléatoire l'expérimentation de la poliomyélite sur le rongeur.

CHAPITRE IV

Les autres Souches de Poliomyélite isolées sur le Rongeur

Après la publication de l'observation d'Armstrong, rapportant qu'il était parvenu à transmettre la souche Lansing de poliomyélite à la souris blanche et au rat du coton, des expériences ont été entreprises pour répéter ses résultats, en utilisant, soit la souche Lansing, soit d'autres souches de poliomyélite, les unes récemment isolées chez l'homme, les autres ayant déjà subi de nombreux passages sur singe.

Certains n'enregistrèrent que des résultats négatifs :

C'est ainsi que Kessel et Stimpert (45) ne parvinrent pas à transmettre un virus provenant de Los Angeles, ni à des souris, ni à différentes espèces de rats sauvages. Même échec pour Howitt et Herick (46) et pour Hammon (47), quels que soient l'espèce choisie et les artifices techniques employés.

Toomey et Takacs (48) tentèrent sans succès de transmettre à des rats neuf souches différentes de poliomyélite entretenues sur singe au laboratoire; pourtant, ces animaux, inoculés avec la souche Lansing, présentèrent des paralysies typiques et des lésions histologiques caractéristiques.

Cependant, les mêmes auteurs, en appliquant au sigmodon une méthode de diminution de la résistance qu'ils avaient déjà expérimentée sur le singe (49) et qui consiste à ajouter à l'émulsion inoculée un filtrat de culture de micro-organismes intestinaux (colibacille, Eberth et paratyphiques), parvinrent à transmettre au rat plusieurs autres souches de poliomyélite simiennes : les souches Flexner M V, Philadelphie, et trois souches récemment isolées de cas humains mortels (50).

Les souches, ainsi adaptées, ont pu être passées plusieurs fois sur rat et retransmises au singe.

Des tentatives pour adapter la souche M V à des rats blancs en les carençant en vitamine B ou, au contraire, en la leur administrant en quantité importante, ont échoué (51).

On a également tenté de transmettre la souche Lansing à d'autres rongeurs. Les espèces suivantes se sont montrées réceptrices : *Meriones shawi* et *shousboli*, *Psammomys obesus*, *Gerbillus histipes* et *atoni*, *Dispodillus campestris* et *dodsoni*, *Cricetus auratus*, Hamster.

Jungeblut et Sanders, voulant reproduire les expériences d'Armstrong sur le sigmodon, ont étudié cinq souches de poliomyélite entretenues sur singe (52) les souches R. M. V., Aycock, Philadelphie, S. T. de Los Angeles, et S. K. de Newhaven. Cette dernière seule, provoqua, au troisième passage, une paralysie flasque transmissible à la souris blanche avec succès régulier des passages (100 % des animaux paralysés) et augmentation régulière de la virulence.

L'inoculation peut se faire par voies cérébrale, conjonctivale, nasale, péritonéale, rectale, intra-veineuse, sous-cutanée, per os, et par scarifications cutanées. Les lésions histologiques consistent (55) surtout en destruction des cellules nerveuses des cornes antérieures avec infiltration péri-vasculaire et neuronophagie; le cerveau est fréquemment atteint et l'on note une prédilection pour le bulbe olfactif. Le virus se répand largement dans tout l'organisme de la souris : on le retrouve dans le cerveau, la moelle, le foie, les surrénales et le sang du cœur.

Ce virus a pu être transmis avec succès au sigmodon, mais, dans ce premier essai, il ne se montrait pas pathogène pour le rat blanc, le lapin, ni le cobaye chez lequel on constatait seulement une conservation du virus pendant quatre-vingt-seize heures au moins.

Sa pathogénicité pour le singe est assez faible : sur 15 animaux inoculés, 8 eurent une fièvre brève, 5 une faiblesse des extrémités, 2 une légère parésie faciale transitoire. Les auteurs remarquent, d'ailleurs, que la pathogénicité pour la souris et le singe semble être alternée, c'est-à-dire que lorsque le virus amène des paralysies chez le singe, il en détermine peu chez la souris et réciproquement; il semblerait donc qu'un changement cyclique de virulence se produise au cours des passages singe-rongeur-singe, qui apparaît pendant la transition d'un hôte à l'autre.

On a pu cultiver cette souche S. K. sur tissu embryonnaire de souris (53) en obtenant, au sixième passage, un liquide hautement virulent (produisant paralysie et mort des souris au 1/10.000.000).

Après le soixante-dixième passage sur souris, la souche S. K. pouvait être transmise au cobaye (54) par voie cérébrale et entretenue sur cet animal et déterminant des paralysies; la guérison est possible mais après le passage sur cobaye, le virus n'est plus pathogène pour le singe.

D'autres auteurs (56) ont étudié la souche S. K. et retrouvé toutes ses caractéristiques, c'est-à-dire son infectivité puissante pour le rongeur, même à de très hautes dilutions, par toutes les voies d'inoculation, la réceptivité du cobaye, la possibilité de cultiver ce virus sur tissus embryonnaires et sur œufs (57), la virulence du sang de l'animal pendant toute la maladie. Tout ceci distingue cette souche S. K. des souches de poliomyélite classique

et de la souche Lansing, ce qui est encore confirmé par l'étude immunologique.

Une autre souche, dite souche M. M. a été isolée peu après par Jungeblut (61) à partir de cerveaux de souris, trouvées mortes dans une zone d'épidémie de poliomyélite. Ce virus est pathogène pour la souris blanche, le sigmodon et le hamster; il détermine une maladie capable de guérison spontanée et des lésions histologiques semblables soit à celles des souches Lansing ou S. K., soit à celles que détermine l'encéphalomyélite spontanée de la souris ou maladie de Theiler dont nous allons parler.

Enfin, on a isolé (74) trois souches de poliomyélite humaine chez des soldats de l'armée d'Orient : chez l'homme, elles provoquent la maladie et les lésions typiques. Chez le sigmodon, une seule de ces souches M. E. F. 1. a provoqué une paralysie, transmissible en série aux sigmodons et aux souris. Cette souche semble avoir les mêmes caractères que la souche Lansing, l'épreuve de neutralisation croisée entre ces deux souches démontre leur identité sérologique et leur parenté avec la souche M. V. Au contraire, la souche S. K., de même que le virus de Theiler, semblent différents antigéniquement.

Il s'agirait donc d'une souche authentique de poliomyélite humaine isolée sur rongeur.

CHAPITRE V

Relations immuno-logiques entre les différentes Souches de Poliomyélite adaptées au Rongeur

De nombreux expérimentateurs ont pratiqué des expériences de neutralisation croisée avec plusieurs souches de poliomyélite entretenues sur rongeur. Les sérums employés étaient du sérum de convalescent humain, d'une part, et de cheval immun, d'autre part.

Les résultats de ces épreuves (58) montrent que les souches Lansing, Flexner et Philadelphie sont des souches authentiques de poliomyélite humaine adaptées au rongeur. Au contraire, la souche S. K. de Jungeblut n'est pas neutralisée par ces sérums, ce qui

pose la question de savoir si ce virus a subi une mutation à la suite de son adaptation à la souris, ou s'il s'agit d'un virus tout à fait autre que le virus de départ; en effet, les sérums de cheval ou de lapin hyperimmuns contre la souche murine ne neutralisent pas le virus S. K. originel et inversement la souche S. K. primitive ne protège pas le singe contre l'inoculation de virus murin.

Ceci est en accord avec les expériences de neutralisation et d'immunité de Jungeblut et Sanders (52), (54). Chez le singe, le virus S. K. est neutralisé par les antisérums S. K. et Aycock, mais non par le sérum de singe convalescent d'inoculation avec la souche R. M. V. (59).

Les mêmes auteurs ont pratiqué des expériences d'immunité croisée sur des singes : ceux-ci, après avoir reçu une série d'injections sous-cutanées de virus S. K. ont subi l'inoculation intracérébrale de trois souches différentes : ils ont révélé une immunité à l'égard du virus S. K., mais aucune protection contre les souches hétérologues Aycock et R. M. V.

Enfin, ils ont montré que le sérum de singe immun est neutralisant vis-à-vis de la souche S. K. et plus faiblement vis-à-vis des souches Aycock et R. M. V.

Il semble donc exister chez le singe une interférence entre la souche S. K. et les autres souches de poliomyélite entretenues sur singe (60) mais la neutralisation des virus de poliomyélite humaine, quand elle existe, est toujours beaucoup plus faible que celle des souches murines.

En conclusion de tous ces faits, il semble difficile d'admettre que la souche S. K. murine soit une souche de poliomyélite humaine adaptée au rongeur, mais on a pu se demander s'il ne s'agissait pas plutôt d'un virus spontané du rongeur, doué de pouvoir pathogène pour le singe.

Les recherches immunologiques (62) faites pour déterminer la parenté des souches S. K. et M. M. de Jungeblut et leur relation avec le virus de Theiler, concluent que ces souches sont voisines : la souche M. M. serait intermédiaire entre Theiler et S. K.. Ces souches, avec la souche Lansing et les souches humaines, constitueraient le groupe de la poliomyélite où l'on assisterait à des interactions immunologiques réciproques ou non.

Nous allons parler brièvement de la maladie de Theiler (66), encéphalomyélite spontanée de la souris, qui se caractérise cliniquement par une paralysie flasque des pattes postérieures. Elle est transmissible en série par inoculation intra-cérébrale de névraxe de souris infectée, et accessoirement par instillations nasales. Les animaux survivants sont immunisés. Cette similitude se retrouve dans la symptomatologie et l'épidémiologie des deux maladies, aussi bien que dans la taille des virus (64), déterminée par le

point terminal de filtration après purification et par l'examen au microscope électronique.

Le virus de Theiler a pu être adapté au sigmodon, au cobaye, au singe (68). L'examen histologique révèle des lésions des cornes antérieures de la moelle et de certaines régions du cerveau sans différences essentielles avec les altérations produites par la souche Lansing (65).

Nous rattacherons à cette question le problème des épizooties qu'on a parfois constatées en coïncidence avec des épidémies de poliomyélite humaine sévissant simultanément et dans la même contrée.

C'est ainsi qu'on a pu signaler des cas d'encéphalite équine (92), de maladie de Borna ou d'autres infections neurotropes contagieuses du chien (94), une mortalité chez les animaux de basse-cour; nous avons vu que l'origine de la souche M. M. de Jungeblut était un rat recueilli en zone épidémique; enfin on a émis l'hypothèse que le chat pourrait être l'intermédiaire entre la souris et l'homme dans la transmission de la maladie (95).

CHAPITRE VI

Utilisation de la Souche Lansing dans l'Expérimentation de la Poliomyélite

Les facilités d'emploi de la souris comme animal de laboratoire ont conduit les expérimentateurs à utiliser la souche Lansing entretenue sur rongeurs dans tous les cas où cela était possible, pour faire des essais de diagnostic ou de thérapeutique, élucider des faits d'épidémiologie, ou effectuer des recherches théoriques sur les caractéristiques du virus lui-même ou de son action sur les cellules et sur l'organisme.

Le diagnostic de la poliomyélite humaine avait déjà été pratiqué soit par la recherche directe du virus dans les selles des malades par inoculation au singe, soit par la recherche des anticorps neutralisants dans le sérum de malades ou de convalescents, en inoculant, également au singe, un mélange de ce sérum et de virus.

Ces dernières épreuves ont fait l'objet de nombreuses tentatives avec la souche Lansing qui semblait devoir apporter de grandes facilités d'expérimentation pour pratiquer facilement de nombreux diagnostics.

On a pu titrer ainsi le pouvoir protecteur de sérums humains ou simiens, sur le sigmodon et la souris, avec des résultats dans une certaine mesure satisfaisants, concordants, et pouvant être répétés (75).

TECHNIQUE :

L'émulsion virulente est faite avec des fragments de la moelle et de la base du cerveau de souris paralysées moins d'une semaine après l'inoculation. Le prélèvement du névraxe est pratiqué le jour même de l'apparition de la paralysie et ce matériel employé immédiatement sans être glycérimé.

On émulsionne ce tissu nerveux dans de l'eau physiologique et on pratique des dilutions de 1/10, 1/20 et 1/40 en volume. Chacune de ces dilutions est mélangée avec les sérums à examiner à raison de 0,10 cm³ de suspension virulente pour 0,15 cm³ de sérum.

Le mélange est laissé en présence une heure à la température de la pièce en le secouant de temps en temps.

Chacun de ces mélanges sérum-virus, est ensuite inoculé par voie intra-cérébrale à 4 souris, à raison de 0,03 cm³ par souris, en utilisant donc un total de 12 souris pour chaque sérum à tester.

On a pu démontrer ainsi, comme on l'avait fait déjà en expérimentant sur le singe, que le sérum de convalescent de poliomyélite ou même de très nombreux sujets apparemment indemnes de la maladie, possède un pouvoir neutralisant envers le virus Lansing. Il en est de même du sérum de singe ayant résisté à l'inoculation de virus poliomyélitique M. V.

Bell a étudié (77) les rapports entre le pouvoir neutralisant des sécrétions naso-pharyngées des malades et celui de leur sérum : il a été trouvé concordant dans certains cas.

En fait, la présence et le taux d'anticorps pendant la convalescence et la maladie sont très variables alors même qu'ils sont titrés chez le même malade, soit qu'il n'y ait pas de relation nette entre l'anticorps neutralisant et l'immunité de la poliomyélite, soit que le virus employé pour le test soit différent antigéniquement de la souche causale de la maladie.

On a comparé l'immunité de l'homme vis-à-vis de la poliomyélite et celle de la souris vis-à-vis de l'encéphalomyélite de Theiler (79). Des tests de neutralisation pratiqués dans ces deux affections (entre lesquelles il n'existe aucune immunité croisée) montrent l'existence d'anticorps neutralisants chez l'animal en

dehors même de toute maladie antérieure et sans rapport avec l'immunité car on peut conférer expérimentalement l'infection à des souris dont le sérum est neutralisant pour le virus de Theiler.

Les nombreux auteurs qui ont pratiqué ces tests de neutralisation (76) pour tenter le diagnostic de poliomyélite atypique ou latente (dans l'entourage des malades par exemple), concluent que, quoique ce test soit techniquement au point, sa valeur est inconsistante en raison de l'irrégularité de la maladie expérimentale. Il faudrait donc employer un très grand nombre de souris pour chaque sérum à éprouver, répéter les expériences et soumettre les animaux inoculés à une longue observation.

Dans l'état actuel des recherches ce test est loin de présenter la rigueur nécessaire pour pouvoir en déduire un diagnostic.

Signalons que, dans un cas, le virus poliomyélitique aurait été mis en évidence (80) dans le sang humain, en inoculant directement le sérum de malade à la souris. Au deuxième passage, sont apparues des paralysies et cette infection a été entretenue pendant vingt-deux passages. C'est, jusqu'à maintenant, un cas exceptionnel et qui ne constitue évidemment pas un procédé diagnostique praticable couramment.

Un nouveau test diagnostique (83) pratiqué par le Docteur Lépine, avec la souche Lansing, consiste à inoculer des souris avec le matériel à examiner (moelle ou fèces) purifiés et concentrés selon des procédés déjà décrits par l'auteur (84). Cette première inoculation les protège contre une autre inoculation pratiquée 2 jours plus tard avec du virus Lansing, si le matériel en question contient du virus poliomyélitique. Mais l'irrégularité des résultats de cette méthode en restreint les applications pratiques.

Enfin on a tenté récemment de mettre au point d'autres tests reposant sur des phénomènes de déviation du complément, de précipitation, d'hémagglutination ou d'anaphylaxie. Tous ces sujets sont encore à l'étude. On a fait, à l'aide de la souche Lansing, des essais de THÉRAPEUTIQUE, applicables à la poliomyélite humaine, vaccination ou sérothérapie.

Les premiers essais de vaccination sur la souris (28), avec le virus Lansing ont montré que l'inoculation intra-péritonéale de virus vivant, qui ne détermine pas de maladie, protège l'animal contre l'inoculation intra-cérébrale de virus, à une dose paralysante et mortelle pour les témoins. Cet état réfractaire a une durée d'au moins 85 jours.

D'autres essais de vaccination à partir de la souche Lansing ont été pratiqués avec des vaccins chauffés, formolés, adsorbés, irradiés par les rayons ultra-violets (85) sans donner de résultats concluants.

Miss Morgan (86) a comparé la distribution des anticorps neu-

tralisant la souche Lansing, d'une part chez les singes vaccinés par six injections intra-musculaires de virus actif, et d'autre part, chez les singes guéris de paralysies. Elle a ainsi mis en évidence un contraste frappant : les singes vaccinés présentaient seulement des anticorps dans le sérum alors que ceux qui avaient eu la maladie avaient un taux élevé d'anticorps dans les cornes antérieures de la moelle et peu dans le sérum et le liquide céphalo-rachidien. Ces anticorps locaux se retrouvent également, quoique en moindre quantité, dans le bulbe; ils n'existent pas, semble-t-il, dans la matière blanche cérébrale ou médullaire.

Certaines observations ont pu faire émettre l'hypothèse d'un inhibiteur (87) existant dans le cerveau des souris ayant survécu à l'inoculation de virus Lansing, fixé sur les cellules, pouvant être purifié par centrifugation, et qui, ajouté à une suspension virulente inoculée à la souris, protégerait celle-ci contre la maladie expérimentale, beaucoup plus grave chez les témoins. Une certaine protection a pu aussi être obtenue en injectant cet « inhibiteur » par voie péritonéale.

En fait, il semble que, quelle que soit l'intensité de la maladie, l'immunité conférée par la poliomyélite, soit aléatoire et sujette à des variations. Des récidives ont été signalées chez l'homme (88).

Chez le singe, guéri de poliomyélite expérimentale, la réinfection est possible (9), (89) si la première infection a été légère et qu'on pratique ultérieurement une inoculation massive.

Cette absence d'immunité n'offre d'ailleurs pas de parallélisme avec les résultats du test de neutralisation du virus par le sérum du sujet. Dans le même ordre de faits, l'immunité peut être locale, un singe porteur de lésions médullaires a pu être infecté par voie olfactive (90).

Tous ces faits rendent les tentatives de vaccination assez aléatoires si l'on y ajoute encore, en ce qui concerne la souche Lansing, la question de savoir si toutes les souches de poliomyélite ont exactement la même valeur comme antigène et si la protection contre l'une d'elles est valable contre toutes les autres.

En matière de *sérothérapie* le test de neutralisation du virus par les anticorps du sérum semblait devoir être facilité en pratique, par l'adaptation du virus poliomyélitique à la souris. On a tenté de titrer ainsi les différents sérums employés en thérapeutique, c'est-à-dire le sérum de convalescent humain (75), les immuns-sérums de lapin (Harford et Bronfenbrenner, *loc. cit.*), le sérum de Pettit (31), le sérum de singe guéri de poliomyélite.

On a constaté que ces sérums neutralisent, dans une certaine mesure, le virus Lansing; il existe donc des rapports sérologiques entre la souche humaine et la souche murine, mais celle-ci, nous l'avons vu, possède une virulence tellement variable, qu'il est im-

possible de l'employer pour des titrages d'anticorps par exemple, même en utilisant un grand nombre d'animaux pour l'expérience.

D'autre part, on a expérimenté sur la souris le pouvoir curatif du sérum de convalescent humain contre la souche Lansing : la protection obtenue est faible (91).

Hammon et Izumi (*loc. cit.*) ont calculé le « facteur de protection » qui est le rapport entre la dilution maxima de sérum accordant la protection, et la dilution n'accordant aucune protection. Le chiffre obtenu est d'autant plus faible que la protection est meilleure. En ce qui concerne la souche Lansing, le résultat est de 10, ce qui signifie un pouvoir protecteur très minime.

EPIDÉMIOLOGIE.

On a fait des recherches épidémiologiques à l'aide du virus Lansing pour éprouver le pouvoir neutralisant du sérum de sujets vivant en zone épidémique ou au contact de malades. On a pu ainsi déceler la présence d'anticorps chez de nombreux sujets indemnes de paralysie, ayant présenté soit un simple épisode fébrile avec rhino-pharyngite ou troubles gastro-intestinaux, soit même sans aucun phénomène morbide. Pourtant, comme nous l'avons déjà vu, ce test est trop aléatoire chez la souris et son interprétation trop discutable pour qu'on puisse lui attribuer une valeur statistique véritable.

Dans le domaine de l'épidémiologie, également, Bang et Glaser ont pu faire sur la souris une étude systématique de la transmission de la poliomyélite par les insectes (92) : ceux-ci appartiennent à des espèces choisies élevés au laboratoire et infectés avec la souche Lansing ou Theiler. Ils ont conclu de cette étude, que le virus semble être également présent à la surface de la mouche et dans son tube digestif, car le liquide de lavage des insectes et l'émulsion de tout leur corps, transmettent également la maladie. Par contre, on n'a pas pu retrouver le virus dans les mouches adultes provenant de larves infectées.

En ce qui concerne les *recherches théoriques*, la souche Lansing a permis d'étudier, d'une part l'influence de facteurs divers, physiques ou chimiques sur le virus, d'autre part les propriétés physiques du virus même.

C'est ainsi qu'on a recherché (96) dans quelle mesure l'acidité et les ferments gastriques peuvent inactiver le virus : il semble que celui-ci puisse traverser l'estomac sans perdre sa virulence et être ensuite éliminé par l'intestin en ayant conservé son pouvoir pathogène. Le Ph optimum pour l'action du virus paraît être 4,5.

D'autre part, le virus Lansing résiste à une irradiation de deux heures par ultra-violets (112).

On a cherché à déterminer l'influence de certains facteurs sur la réceptivité de la souris à la souche Lansing.

La température du milieu environnant semble avoir une influence nette, les paralysies ou la mort survenant beaucoup plus tôt chez les animaux maintenus à température élevée (32°). Les auteurs (98) pensent que cela pourrait être dû à un changement de métabolisme de l'animal, qui diminue aux températures plus élevées, ce qui expliquerait également la plus grande incidence de la poliomyélite aux changements de saison ou aux périodes de la vie où le métabolisme varie. Cette hypothèse serait confirmée par le fait que des souris traitées par le thio-uracile (101) ont toujours présenté des paralysies et succombé plus tôt que les souris témoins alors que les souris traitées par l'extrait thyroïdien ont eu une incubation beaucoup plus longue.

On a tenté différents régimes : les restrictions de l'alimentation normale, la carence en glucides (99) ou en vitamine B 1 (100) augmentent la résistance de la souris ou retardent l'éclosion de la maladie.

Au contraire, la carence en protéine ou en tryptophane semble être sans influence sensible (100).

L'action des œstrogènes de synthèse a été étudiée (102) : ils semblent renforcer la résistance des muqueuses respiratoires à la pénétration du virus mais ne protège pas si celui-ci est inoculé par d'autres voies.

C. Levaditi a tenté des associations entre le virus Lansing et la rage ou la maladie de Nicolas Favre (111) en inoculant simultanément les deux émulsions virulentes à des souris puis en pratiquant des passages à partir du cerveau de ces animaux : au troisième passage dans un cas, au cinquième passage dans l'autre, il constatait encore la coexistence des deux infections.

C'est aussi en employant la souche Lansing de poliomyélite qu'on a pu étudier (103) l'action du virus sur le métabolisme cellulaire. On constate dans le cerveau de souris infectée, une diminution nette de la teneur en acide lactique, en phosphocréatine et en phosphate organique résiduel et une augmentation de la concentration de l'adénosine triphosphate.

Enfin on a pu déterminer les propriétés physiques du virus Lansing après purification. Celle-ci a pu être pratiquée par ultracentrifugation (104) qui donnerait de meilleurs résultats que les méthodes chimiques (106) : la suspension de moelle et de cerveau de sigmodon est centrifugée pendant quatre heures à dix-huit mille tours/minute Silverberg a étudié les rapports (105) entre la concentration de la suspension et le sédiment obtenu : avec une émulsion à 20 %, le virus est retrouvé presque entièrement dans le sédiment; au contraire, avec une émulsion à 1 %, le virus se

trouve dans le liquide surnageant d'où il peut être précipité par addition de sérum normal.

Calculé après purification, le poids moléculaire du virus Lansing serait de 107.

On a cherché à déterminer la taille du virus par diverses méthodes : en pratiquant la centrifugation puis l'ultrafiltration à travers membrane de collodion il semble que le diamètre des particules varie suivant le milieu sur lequel le virus était cultivé (107) et (113); si on l'extrait du cerveau de souris infectée, la taille des corpuscules est 170 $m\mu$, cultivé *in vitro* en présence de cerveau de souris, 10 à 15 $m\mu$.

En employant une technique d'irradiation par le radon (114), Bonet Maury a trouvé un diamètre de 100 $m\mu$.

Il faut observer que, dans ces deux cas, les résultats dépendent directement du test de virulence sur souris donc de la sensibilité de l'animal-réactif, puisque dans les deux méthodes, c'est en recherchant le seuil d'infectivité pour la souris de l'émulsion virulente ultra-filtrée ou irradiée qu'on déduit le diamètre probable des corpuscules.

Ce calcul a été rendu beaucoup plus rigoureux par l'usage du microscope électronique : celui-ci a permis de voir des corpuscules sphériques ou elliptiques d'un diamètre de 12 à 34 $m\mu$. (108) assez semblables d'ailleurs à l'aspect et à la dimension du virus S. K. (109) et de la souche M. M. de Jugeblut (110).

CONCLUSIONS

Jusqu'à ces dernières années, l'expérimentation de la poliomyélite ne pouvait être pratiquée que sur le singe. Les essais d'adaptation du virus aux rongeurs ont abouti à l'isolement de plusieurs souches dont nous avons discuté la nature et la parenté immunologique. Parmi elles, la souche Lansing semble bien être une souche authentique de poliomyélite humaine adaptée à la souris blanche et au rat du coton, et c'est elle qui est actuellement employée le plus couramment dans l'expérimentation de la poliomyélite.

Elle présente des avantages certains : facilité d'emploi de la souris comme animal d'expérience, possibilité d'opérer sur de nombreuses séries d'animaux.

Mais les difficultés inhérentes à l'entretien de la souche (très grande variabilité de la durée de l'incubation, polymorphisme clinique, pourcentage d'animaux malades très inconstant suivant les passages) en restreignent l'emploi pratique.

C'est ainsi, par exemple, que les tests de neutralisation du virus Lansing par du sérum humain contenant des anticorps, ne donnent pas de résultats assez rigoureux pour être utilisés systématiquement dans un but diagnostique ou pour des recherches épidémiologiques.

De plus, le passage sur singe reste indispensable pour l'isolement d'une souche humaine de poliomyélite : en effet, le passage direct du virus humain au rongeur n'a été réalisé qu'exceptionnellement.

Cependant l'adaptation du virus au rongeur fait l'objet de nombreuses recherches et il est permis d'espérer qu'on puisse obtenir un jour la fixité de la maladie sur l'animal. Il reste que l'adaptation de la poliomyélite à la souris et au rat du coton est un pas vers des possibilités d'expérimentation plus large et sans doute fructueuse.

*Vu, le Doyen,
Pour le Doyen,
l'Assesseur :*
Jean VERNE.

Vu, le Président de Thèse :
Prof. LELONG.

*Vu et Permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris :*

SARRAILH.

Bibliographie

- (1) COURMONT et BONNE. — Arch. de Neurol., 1899, **8**, 353.
 CONCETTI. — XIII^e Congrès intern. de Méd. de Paris, 1900, section
 Méd. inf., p. 345.
 LANDSTEINER et POPPER. — Zeitsch. f. Immunitätsforsch., 1909, **2**,
 377.
 GEIRSVOLD. — Norsk. Mag., 1905, n° 12.
 POTPESCHNIGG. — Wien. Klin. Woch., 1909, **22**, 1334.
- (2) ALLEN STARR. — *Jama*, 1908, **51**, 112.
 M. WOLLSTEIN. — Journ. of Exp. med., 1908, **10**, 476.
- (3) LANDSTEINER et POPPER. — Zeit. f. Immunitätsforsch., 1909, **2**, 377.
- (4) FLEXNER et LEWIS. — *Jama*, 1909, **53**, p. 1639, 1913, 2095.
Jama, 1910, **54**, p. 45, 535, 1140, 1780.
 Journ. of exp. med., 1910, **12**, 227.
- (5) LEINER et WIESNER. — Wien. Klin. Woch., 1909, n° 49, 1698.
Ibid., 1910, n° 3, 91; n° 9, 323; n° 22, 817.
- (6) LANDSTEINER et LEVADITI. — Notes C. R. Soc. Biol., 1909, 27 nov.,
 18 déc.; 1910, 5 fév., 5 mars, 30 avril.
 Notes C. R. Acad. des Sc., 1909, 29 nov.; 1910, 3 janv., 10 janv.
 LEVADITI. — Presse méd., 1910, n°s 33 et 41.
 An. Inst. past., 1910, **24**, 833; 1911, **25**, 805.
- (7) R. SCHOEN. — C. R. Soc. Biol., 1936, **121**, 1280.
 HOWE et BODIAN. — J. Bact., 1944, **47**, 468.
- (8) ROEMER. — Munch. Med. Woch., 1909, **49**, 2505; 1910, **5**, 229.
 BRODIE. — Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1934, **32**, 409.
 HARMON, SHAUGHNESSY, GORDON. — Journ. of Prevent. Med., 1931,
5, 139.
- (9) TOOMEY. — J. of Immun., 1938, **35**, 1.
 Am. J. Dis. Child., 1939, **58**, 41.
- (10) LANDSTEINER et LEVADITI. — C. R. Soc. Biol., 1910, **68**, 264.
- (11) SOULE et MC KINLEY. — Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1931, **29**, 168.
- (12) Cf. les premiers essais thérapeutiques de NETTER, GENDRON, TOU-
 RAINE : C. R. Soc. Biol., 1911, **70**, 625, 707, 739.
 NETTER. — Bull. Acad. Med., 1928, **99**, 141.
- (13) Thèse de G. STEFANOPOULO. Paris, 1924.
 PETTIT. — Sérothérapie antipoliomyélitique. Masson, 1936.
- (14) PETTIT. — Bull. Acad. Méd., 1929, **102**, 312.
 PETTIT, ERBER et KOLOCHINE. — C. R. Soc. Biol., 1932, **109**, 821.

- (15) NUNGESTER. — Proc. soc. exp. biol. med., 1933, **30**, 1128.
(16) TOOMEY et PHELPS. — *Ibid.*, 1936, **33**, 624.
(17) BRODIE. — *Ibid.*, 1935, **32**, 832.
(18) WEIL. — *Ibid.*, 1933, **30**, 1243.
(19) BRODIE, GOLDENBERG, STANLEY. — Science, 1935, **81**, 319.
(20) BRODIE. — Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1934, **32**, 832.
PARACHIVESCO et PAPAZOLU. — C. R. Soc. Biol., 1940, **133**, 506.
(21) Publ. Health rep., 1939, **54**, 1719.
(22) HOWITT et VAN HERICK. — Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1941, **46**, 431.
(23) ARMSTRONG. — Publ. Health rep., 1939, **54**, 1719 et 2302.
Am. J. Publ. Health., 1941, **31**, 228.
(24) KOLMER et RULE. — Proc. Soc. Exp. Biol. N. Y., 1933, **34**, 31, 48.
J. Inf. Dis., 1927, **61**, 63.
(25) THOMPSON et MC KINLEY. — Journ. Bact., 1936, **31**, 33.
(26) WOLPERT et HARRISON. — Proc. Soc. exp. biol. N. Y., 1934, 5, **32**, 1430.
(27) VIEUCHANGE. — C. R. Soc. Biol., 1936, **123**, 407 et 449.
(28) LEVADITI. — Bull. Acad. Med., 1942, **126**, 76.
C. R. Soc. Biol., 1942, **136**, 417.
(29) TOOMEY et TAKACS. — Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1940, **43**, 536.
KESSEL et STIMPET. — *Ibid.*, 1940, **45**, 124.
HOWITT et VAN HERICK. — *Ibid.*, 1941, **46**, 431.
(30) SABIN et WARD. — J. Exp. Med., 1941, **73**, 757.
(31) STEFANOPOULO, DUVOLON et ETEVÉ. — Ann. Inst. P., 1942, **68**, 343.
(32) STEFANOPOULO et VIEUCHANGE. — Ann. Inst. P., 1946, **72**, 463.
(32 bis). — VIEUCHANGE et DESCOLA. — *Ibid.*, 1947, **73**, 1135.
(33) PEERS. — Publ. Health rep., 1940, **55**, 726.
(34) REDLICH. — Wiener Klin. Woch., 1894, **16**, 287.
SCHWALBE. — Ziegler's Beitrage, 1902, **32**, 485.
SCHMAUSS. — *Ibid.*, 1905, **37**, 411.
MAXIMOW. — *Ibid.*, 1902.
HARBITZ et SCHEEL. — *Jama*, 1907, **49**, 1420.
MARINESCO, MANICATIDO et DRAGANESCO. — Ann. Inst. P., 1929, **43**, 223.
PETERS. — Med. Welt., 1938, **12**, 875.
(35) Cf. les ultravirus des maladies humaines. LEVADITI et LÉPINE. Maloïne, 1948.
(36) FOSTER et EHRRICH. — Arch. Path., 1944, **37**, 264; **38**, 365.
LILLIE et ARMSTRONG. — Publ. Health rep., 1940, **55**, 115 et 718.
C. LEVADITI. — Bull. Acad. Med., 1941, **125**, 285; **124**, 418; 1942, **126**, 76.
VIEUCHANGE. — Ann. I. P., 1947, **73**, 1133.
(37) FABER et SILVERBERG. — J. Exp. Med., 1948, **88**, 65; 1943, **78**, 499 et 519.
SABIN et WARD. — J. Bact., 1942, **43**, 86.
(38) FLEXNER et AMOSS. — J. Exp. Med., 1914, **20**, 249.
(39) FAIRBROTHER et HURST. — J. Path. and Bact., 1930, **33**, 17.
(40) RACKER et HERMAN KABAT. — J. Exp. Med., 1942, **76**, 579.

- BRODIE et WORTIS. — Arch. Neurol. Psych., 1934, **32**, 1159.
- (41) BODIAN et HOWE. — Brain., 1940 **63**, 135.
- (42) BODIAN et HOWE. — Bull. John Hopkins Hospital, 1941, **69**, 92.
- (43) VIEUCHANGE. — Ann. I. P., 1946, **72**, 446 et C. R. Congrès, Copenhague, 1947.
- (44) BRODIE. — J. of Immun., 1933, **25**, 71.
- (45) KESSEL et STIMPET. — Proc. Soc. Exp. Biol., 1940, **45**, 665.
- (46) HOWITT et ERICK. — Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1941, **46**, 431.
- (47) HAMMON. — Proc. Soc. Exp. Biol., 1940, **45**, 124.
- (48) TOOMEY et TAKACS. — Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1940, **43**, 536.
- (49) TOOMEY. — Proc. Soc. Exp. Biol., 1934, **31**, 1015.
- (50) J. Bact., 1941, **41**, 50.
Proc. Soc. Exp. Biol., 1940, **45**, 364; 1941, **46**, 22.
- (51) TOOMEY et TAKACS. — Yale J. Biol. Med., 1944, **16**, 477.
- (52) Proc. Soc. Exp. Biol., 1940, **44**, 375.
J. Exp. Med., 1940, **72**, 407.
- (53) SANDERS. — J. Exp. Med., 1940, **71**, 113.
- (54) *Jama*, 1941, **116**, 2136.
J. Exp. Med., 1942, **76**, 31; **75**, 611 et 631.
- (55) WOLF. — J. Exp. Med., 1942, **76**, 53.
- (56) TOOMEY et TAKACS. — J. Bact., 1942, **43**, 87.
SCHULTZ et COTTRELL WHITE. — Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1948, **68**, 266.
- (57) SCHULTZ et ENRIGHT. — Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1946, **63**, 8.
- (58) TOOMEY et TAKACS. — Proc. Soc. Exp. Biol., 1941, **47**, 123.
- (59) TRASK, PAUL et VIGNEC. — Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1939, **41**, 241.
- (60) JUNGBLUT et SANDERS. — J. Exp. Med., 1942, **76**, 127.
J. Bact., 1942, **43**, 85.
- (61) Am. J. of Publ. Health., 1943, **33**, 169.
- (62) JUNGBLUT. — *Ibid.*, 1944, **34**, 259.
- (63) OLITSKY. — Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1940, **45**, 339.
- (64) GARD. — Acta Medica Scandin., supplément 1943, 143.
OLITSKY. — J. Exp. Med., 1940, **72**, 113.
- (65) OLITSKY. — Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1941, **47**, 79.
- (66) THEILER. — Science, 1934, **80**, 122.
THEILER et GARD. — J. Exp. Med., 1940, **72**, 49.
GARD. — *Ibid.*, 1940, **72**, 69.
- (67) THEILER. — Medicine, 1941, **20**, 443.
YOUNG et CUMBERLAND. — Am. J. Hyg., 1943, **37**, 216.
- (68) JUNGBLUT. — Am. J. Publ. Health, 1943, **33**, 1227.
- (69) STIMPET et KESSEL. — Am. J. Hyg., 1939, **29**, 57.
- (70) HERRARTE et PEARSON. — Proc. soc. exp. biol. med., 1943, **53**, 112.
- (71) DURAND. — C. R. Soc. biol., 1945, **139**, 716.
- (72) BODIAN et CUMBERLAND. — Am. J. Hyg., 1947, **45**, 226.
- (73) BURROWS. — Arch. int. med., 1931, **48**, 33.
- (74) SCHLESINGER, MORGAN et OLITSKY. — Science, 1943, **38**, 452.
OLITSKY et FINDLAY. — J. Bact., 1946, **52**, 255.
- (75) HAAS et ARMSTRONG. — Publ. Health. Rep., 1940, **55**, 1061.
- (76) C. LEVADITI. — Bull. Acad. Med., 1941, **124**, 418; **125**, 285 et 392.

- KRAMER. — J. Immun., 1943, **47**, 67.
TURNER et YOUNG. — Am. J. Hyg., 1943, **37**, 67.
YOUNG et MERRELL. — Am. J. Hyg., 1943, **37**, 80.
STEFANOPOULO, DUVOLON et ETÉVÉ. — Ann. I. P., 1942, **68**, 343.
TURNER, YOUNG et MAXWELL. — Am. J. Hyg., 1945, **42**, 119.
STEFANOPOULO et VIEUCHANGE. — *Ibid.*, 1946, **72**, 463.
KRAMER et GERS. — J. Immun., 1945, **50**, 275.
TURNER, YOUNG et MAXWELL. — Am. J. Hyg., 1945, **42**, 119.
BROWN et FRANCIS. — J. Exp. Med., 1945, **81**, 161.
J. Imm., 1947, **57**, 1.
PAIT, KESSEL et GROSSMAN. — J. Bact., 1946, **51**, 614.
Am. J. Hyg., 1940, **47**, 335.
GARD. — Acta Medica Scand., 1944, **119**, 27.
OLITSKY et FINDLAY. — J. Bact., 1946, **52**, 255.
HARFORD et BRONFENBRENNER. — Proc. Soc. Exp. Biol., 1941, **47**, 211.
HAMMON et IZUMI. — J. Immun., 1942, **43**, 149.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1942, **49**, 242.
MORGAN. — Am. J. Hyg., 1947, **45**, 372.
(77) BELL. — Am. J. Hyg., 1940, **47**, 351.
(78) HAMMON. — J. Bact., 1943, **45**, 88.
(79) OLITSKY — Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1940, **45**, 339.
(80) KOPROWSKY, NORTON et Mc DERMOTT. — Publ. Health rep., 1947, **62**, 1467.
KLING, OLIN et GARD. — C. R. Soc. Biol., 1938, **129**, 451.
(82) SABIN et WARD. — Science, 1941, **94**, 113.
(81) FLENNER et CLARK. — *Jama*, 1911, **57**, 1685.
WERNER et PAUL. — Am. J. Med. Sc., 1947, **213**, 9.
(83) P. LÉPINE. — Science, 1948, **108**, 134.
(84) P. LÉPINE. — C. R. Soc. Biol., 1939, **131**, 573.
(85) MILZER OPPENHEIMER et LEVINSON. — *Jama*, 1944, **125**, 704.
J. Imm., 1945, **50**, 331.
(86) MORGAN. — Am. J. Hyg., 1947, **45**, 390.
(87) GARD. — Acta Med. Scand., 1944, **119**, 27.
(88) NELSON et GREEN. — Am. J. Dis. Child., 1943, **65**, 757.
HEASLIP. — Ins. Med. Vet. Sc. south Australia, 1938 à 1941, **1**, 286.
(89) KESSEL et STIMPERT. — J. Immun., 1940, **40**, 61.
Am. J. Hyg., 1938, **27**, 516.
(90) HOWE et BODIAN. — J. Exp. Med., 1941, **74**, 145.
(91) KRAMMER. — Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1941, **48**, 287.
(92) BANG et GALSER. — Am. J. Hyg., 1943, **37**, 320.
(93) HOWITT. — Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1931, **29**, 118.
(94) LAIDLAW. — *Jama*, 1932, **99**, 1053.
MULLER, d'après SCHLESSEMAN. — Zentralbl. Ges. Hyg., 1936, **36**, 1.
(95) DURAND. — Presse Méd., 1941, **70**, 875.
(96) FABER et DONG. — Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1946, **63**, 575.
(97) WENNER. — *Ibid.*, 1945, **60**, 104.
(98) HOLTMAN. — Science, 1946, **103**, 137.
(99) FOSTER, JONES, HENLE et DOREMAN. — Science, 1943, **97**, 207.

- (100) HAZLITT, FOSTER, HENLE et ALEXANDER. — Arch. Bioch., 1946, **11**, 481.
- (101) HOLTMAN. — Science, 1946, **104**, 50.
- (102) FOLEY et AYCOCK. — Endocrinology, 1945, **37**, 245.
- (103) KABAT. — Science, 1943, **98**, 589; 1944, **99**, 63.
- (104) LORING et SCHWERDT. — Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1946, **62**, 289.
- (105) SILVERBERG. — Science, 1945, **102**, 380.
- (106) BOURDILLON et MOORE. — Science, 1942, **96**, 541.
- (107) SANDERS et JUNGEBLUT. — J. Exp. Med., 1942, **75**, 631.
- (108) LORING. — Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1947, **64**, 101.
LORING, MARTON et SCHWERDT. — *Ibid.*, 1946, **62**, 291.
- (109) JUNGEBLUT et BOURDILLON. — *Jama*, 1943, **123**, 399.
- (110) GOLLAN. — Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **67**, 364.
- (111) C. LEVADITI. — C. R. Soc. Biol., 1943, **137**, 639.
C. LEVADITI et NOURY. — *Ibid.*, 1943, **137**, 738.
- (112) C. LEVADITI. — C. R. Soc. Biol., 1942, **136**, 404.
- (113) C. LEVADITI. — *Ibid.*, 1942, **136**, 96.
- (114) BONET, MAURY et LEVADITI. — *Ibid.*, 1942, **136**, 481.

Table des Matières

CHAPITRE PREMIER. — L'Etude expérimentale de la Poliomyélite sur le Rongeur	11
CHAPITRE II. — L'adaptation du Virus poliomyélitique à la Souris	14
CHAPITRE III. — Entretien de la Souche au Laboratoire. Evolution de la Souche Lansing par passages successifs et variation du pouvoir pathogène	23
CHAPITRE IV. — Les autres Souches de Poliomyélite isolées sur le Rongeur	28
CHAPITRE V. — Relations immnologiques entre les différentes Souches de Poliomyélite adaptées au Rongeur	30
CHAPITRE VI. — Utilisation de la Souche de Lansing dans l'expérimentation de la Poliomyélite	32
CONCLUSIONS	38
BIBLIOGRAPHIE	41

J. PEYRONNET ET C^{ie}, IMPRIMEURS

33, rue Vivienne, 33

PARIS-II^e

